

Amidinothiocholine系化合物の自律神経系に対する 薬理作用の研究

著者	趙 台淳
号	54
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/15847

氏 名（本籍）
チヨウ 趙 タイ 台 スーン 淳

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 5 4 号

学位授与年月日 昭 和 4 6 年 1 2 月 8 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 Amidinothiocholine系化合物の自律神経系に対する薬理作用の研究

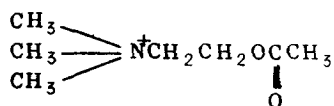
（主 査）

論文審査委員 教授 小 澤 光 教授 加 藤 鉄 三

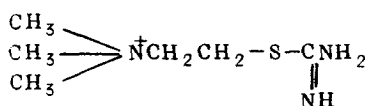
教授 南 原 利 夫

論文内容要旨

本研究の内容はacetylcholineのacetyl基がamidinothio基に置換したamidinothiocholine系化合物について合成し、その構造活性相関を明らかにし、さらに本系列化合物がacetylcholineと比べ副交感神経終末に対するいわゆるムスカリン作用よりも、神経節に対するいわゆるニコチン作用またはこれと拮抗する作用を有することを解明したものである。



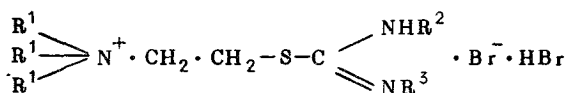
Acetylcholine



Amidinothiocholine

1. Amidinothiocholine系化合物の合成

Amidinothiocholineの構造変換はN-trimethyl基の置換あるいはamidinothiocholineのN'-alkyl基の導入により薬理活性がどう変化するかを検討する目的でamidinothiocholineのN'-alkyl置換体であるS-(2-trimethylaminoethyl)-1'-methylisothiuronium bromide hydrobromide (MTMAと略)とS-(2-trimethylaminoethyl)-1'-ethylisothiuronium bromide hydrobromide (ETMAと略)およびN-trimethyl基をN-triethyl基に置換したS-(2-triethylaminoethyl)isothiuronium bromide hydrobromide (TEAEI), S-(2-triethylaminoethyl)-1'-methylisothiuronium bromide hydrobromide (MTEAI)と2-(2-triethylaminoethylthio)- Δ^2 -imidazoline bromide hydrobromide (ETEAI)を新たに合成した。



abbreviation	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)
MTMA	CH ₃	CH ₃	H	193
ETMA	CH ₃	C ₂ H ₅	H	206
TEAEI	C ₂ H ₅	H	H	178-181
MTEAI	C ₂ H ₅	CH ₃	H	174.5-176.5
ETEAI	C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		219-220 (decomp.)

2. N'-Alkylamidinothiocholine 系化合物の自律神経系に対する薬理作用

N'-Methylamidinothiocholine である MTMA と N'-ethylamidinothiocholine である ETMA の薬理作用を検討して次の結果を得た。

摘出モルモット腸管に対して MTMA は収縮作用を示し、ETMA は nicotine による腸管の収縮を抑制した。摘出モルモット輪精管標本において下腹神経節前線維の電気刺激による収縮に対して MTMA は増強作用を示し、ETMA は抑制作用を示した。Langendorff 法による摘出モルモット心臓標本において MTMA と ETMA はともに弱い抑制作用を示した。ネコおよびラットの血圧において MTMA は昇圧反応を示し、この昇圧反応は hexamethonium によって抑制され、ETMA は薬物の神経節興奮作用による昇圧反応を抑制した。ネコの瞬膜に対して MTMA の静注は収縮を示し hexamethonium の静注によつて抑制されたが、ETMA の静注は神経節興奮作用 および頸部交感神経節前線維の電気刺激による収縮を抑制した。マウス静注による LD₅₀ は MTMA が 13.3 mg/Kg, ETMA が 81.8 mg/Kg であつた。以上より N'-alkylamidinothiocholine 系化合物において amidino 基の N' に methyl 基を置換したものは神経節興奮作用を示すものに対し、同じ位置に ethyl 基を置換したものは神経節遮断作用を示すことを明らかにした。

3. Amidinothiotriethylcholine 系化合物の自律神経系に対する薬理作用

Amidinothiotriethylcholine 系化合物である TEAEI, MTEAI, ETEAI の自律神経系に対する作用を検討して次の結果を得た。

ラット血圧に対してこれらの化合物は DMPP による昇圧反応を抑制した。摘出モルモット腸管に対しこれらの化合物は高濃度において収縮作用を示したがこの作用は atropine によつては影響がなく、papaverine によつて抑制された。ウサギ耳介血管に対してこれらの化合物は弱い血管の収縮作用を示したが、この作用は phentolamine によつて抑制されなかつた。

ウサギ腸管の Finkleman 標本においてこれらの化合物は高濃度でも何ら作用がなかつた。摘出モルモット心臓に対して TEAEI, ETEAI は弱い negative inotropic 作用を示すが MTEAI は非常に弱い二相性の作用を示した。摘出モルモット輪精管に対して transmural 刺激には高濃度でも作用はなく、下腹神経節前線維の電気刺激による輪精管の収縮を抑制した。ネコ血圧において nicotine 静注による昇圧反応をこれらの化合物は抑制し、瞬膜に対しても上頸神経節前線維の電気刺激による瞬膜の収縮を抑制した。マウス静注による毒性を LD₅₀ で示すと比較的弱く、神経節に対する薬理活性とは逆に TEAEI > ETEAI > MTEAI の順であつた。

以上の結果から amidinothiotriethylcholine 系化合物は自律神経節遮断作用があり、しかもほかの自律神経系に対する作用は比較的弱いことを明らかにした。

4. N'-Methylamidinothiocholine の自律神経節興奮作用と作用部位の解明

自律神経節興奮作用を示したMTMAに対し神経節興奮作用をさらに詳しく検討し次の結果を得た。無処置ネコにおいてMTMA静注により瞬膜の収縮と血圧上昇作用を示したが反復投与によつても tachyphylaxis は見られなかつた。脊髓ネコにおいてもMTMAの静注により瞬膜の収縮と昇圧作用を示したが、atropine 静注により影響がなく、hexamethonium 静注により完全に抑制された。無処置ネコにおいてMTMA静注による昇圧反応は phentolamine, hexamethonium 静注により完全に抑制された。また guanethidine 静注によりMTMA 静注による昇圧反応は完全に抑制された。Reserpine 前処理によりMTMA静注によるネコの昇圧反応は完全に抑制され降圧作用だけ示したが、この作用は atropine 静注によつて完全に抑制された。麻酔ネコにおいてMTMAを舌動脈に動注すると瞬膜の収縮を示すが、この作用は hexamethonium 動注および静注、上頸神経節の破壊によつて抑制されたが、atropine 動注および静注によつては影響がなかつた。ネコにおいて hemicholinium 静注後上頸神経節後線維の電気刺激による瞬膜の収縮が完全に抑制された場合でもMTMA動注による瞬膜の収縮は抑制されなかつた。ネコにおいて cocaine 静注によつてadrenaline, DMPPおよびMTMA 静注による昇圧作用はDMPP静注と同じ程度減弱された。開胸イスにおいてMTMA静注は心収縮力の増強、昇圧作用および心拍の増大を示したが、これらの作用は hexamethonium の静注により完全に抑制された。生体位イス膀胱においてMTMA静注により膀胱の収縮を示したが、この作用は hexamethonium 静注により完全に抑制された。以上によりMTMAの神経節興奮作用様式を明らかにしたが、その作用部位は神経節においてacetylcholineが作用する postsynaptic cholinergic site であろうと推察される。

5. N-Ethylamidinothiocholine の自律神経節遮断作用と作用様式の解明

2と3で自律神経節遮断作用が最も強力であつたETMAに対し神経節遮断作用をさらに詳しく検討し次の結果を得た。

ETMA静注によるネコの降圧反応は atropine 静注により影響がなかつた。Adrenaline 静注による昇圧反応はETMA静注により影響がなかつた。ウサギ摘出腸管の Finkleman 標本において電気刺激による腸管の自動運動抑制作用はETMAにより影響がなかつた。Nicotine 静注による昇圧反応はETMA静注により遮断された。ネコの頸動脈閉塞による昇圧反応はETMA静注により遮断される。ネコの迷走神経電気刺激による血圧下降作用はETMA静注により遮断される。ラットの腸管輸送能に対しETMAは抑制作用を示した。イス生体位膀胱の節興奮薬動注による収縮はETMA動注により遮断された。開胸イスにおいてETMA静注により血圧の下降、心収縮力および心拍数の減少を示した。ネコの上頸神経節に対してETMAの動注は上頸神経節前線維の電

電気刺激, DMPP の動注および MTMA の動注による瞬膜の収縮を抑制したが, 上頸神経節後線維の電気刺激, adrenaline および KCl の動注に対しては影響がなかった。ラットの physostigmine 静注による昇圧反応は ETMA 静注により 20% 程度抑制された。

以上の結果より ETMA 静注による降圧作用は交感神経節遮断作用によるものであり, その作用部位は節細胞の postsynaptic cholinergic site で, その作用様式は acetylcholine との競合的な遮断作用であろうと推察される。

6. Amidinothiocholine および aminoethylisothiuronium (AET) 関連化合物のミトコンドリア呼吸におよぼす影響

Amidinothiocholine および AET 関連化合物 25 種類のミトコンドリア呼吸におよぼす作用を検討し次の結果を得た。

ミトコンドリア呼吸に対し AET 関連化合物は N が phenyl あるいは naphthyl で N が H である場合阻害作用を示した。state 3 呼吸に対するこれらの作用は dinitrophenol を添加しても呼吸解放は起らなかった。これらの化合物は L-glutamate と succinate を呼吸基質として比較したとき state 3 呼吸に対する阻害の基質特異性は示さなかった。酸素電極法による呼吸阻害作用を Warburg 換圧法により確認した。Amidinothiocholine はほとんど呼吸阻害作用を示さなかった。これらの化合物は非常に弱い蛋白変性作用を示したが, ミトコンドリア呼吸には影響がなかった。

以上のことよりミトコンドリア呼吸に対し AET 関連化合物の一部には呼吸阻害作用があることを明らかにした。

総 括

1. N'-Alkylamidinothiocholine 誘導体において N'-methyl 置換体は神経節興奮作用を示し, N'-ethyl 置換体は節遮断作用を示した。

2. Amidinothiotriethylcholine 誘導体は神経節遮断作用を示したが, この作用は N'-alkyl 基が長くなると強くなる傾向を示した。

3. N'-Methylamidinothiocholine の神経節興奮作用の作用部位は神経節において acetylcholine が作用する postsynaptic cholinergic site である。

4. N'-Ethylamidinothiocholine の神経節遮断作用の作用様式は神経節の postsynaptic cholinergic site において acetylcholine との競合的な遮断作用である。

5. AET 関連化合物は N 基に H, N' 基に phenyl あるいは naphthyl 基で置換されている場合強いミトコンドリアの呼吸阻害作用を示した。

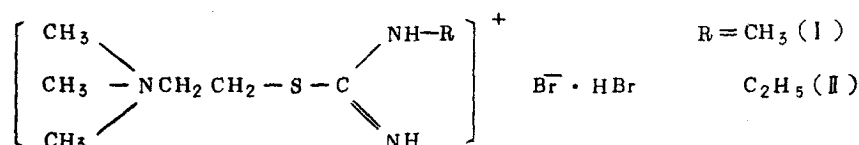
審査結果の要旨

本研究はアセチルコリン (ACh) と isosteric な構造を有する amidinothiocholine 誘導体に着目し、その構造活性相関を明らかにする目的で数種の化合物を合成し、本系列の化合物が ACh と比べ副交感神経系に対するムスカリン作用よりも、神経節に対するニコチン作用が強力であり、また構造をモディファイすることにより逆の神経節遮断作用を有することを解明したものである。

内容は次の5部よりなっている。

1. N-Alkylamidinothiocholine 系化合物の自律神経系に対する薬理作用

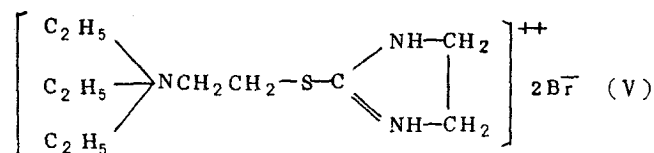
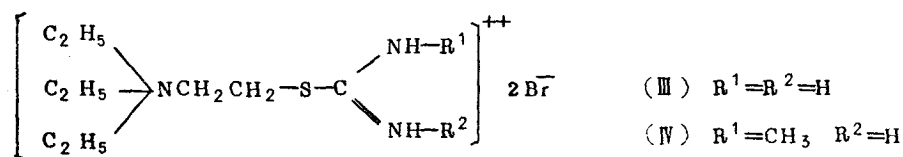
次の一般式を有する化合物を合成し、自律神経系に対する薬理作用を、各種臓器をもちいて検討



したところ、N-methyl 体 (I) は神経節興奮作用を示したのに対し、N-ethyl 体 (II) は逆に神経節遮断効果を示した。

2. Amidinothiotriethylcholine 系化合物の自律神経系に対する薬理作用

この系列の化合物 3 種を合成し、種々の観点から自律神経系に対する作用を検討した。いずれも



神経節遮断作用を示したが、その効力は、IV > V > III の順であった。

3. N-Methylamidinothiocholine (I) の神経節興奮作用の作用部位の解明

化合物 (I) の作用部位は postsynaptic cholinceptive site であることを証明した。

4. N'-Ethylamidinothiocholine (Ⅱ) の神経節遮断作用

作用部位は神経細胞における cholinergic において ACh とせりあいの拮抗することを証明した。

cholinergic site において ACh とせりあいの拮抗することを証明した。

5. Amidinothiocholine 系化合物のミトコンドリア呼吸におよぼす影響

この系列化合物に関して酸素電極法をもち呼吸阻害作用を検討したが、特に強い呼吸阻害は認められなかった。ただし濃厚なものにタンパク質変性作用を示したものもあった。

以上より Amidinothiocholine 系化合物は ACh に比べ、副交感神経終末よりも神経節に特異的に作用し、amidino 基の置換基の小さいものは興奮を、大きい置換基は遮断を示すことを証明した。なかでもⅡは節遮断剤としてもちいられる hexamethonium の3倍の効力を示すことを認めた。

以上の如く本研究は未開拓の分野に新しい知見を加えたものであり、学位を授与するに値するものと認める。